

FABRYN TAUTI JA PERINNÖLLISEEN AMYLOIDOOSIIN LIITTYVÄ POLYNEUROPATIA IDIOPAATTISEN OHUTSÄIENEUROPATIAN AIHEUTTAJINA

Niina Peltola

Syventävien opintojen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

Tammikuu 2017

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja biotieteiden tiedekunta

Nordic Small Fiber Neuropathy Study (SFN001-2015)

Neurologian ja kuntoutuksen vastuuyksikkö

**PELTOLA NIINA: FABRYN TAUTI JA PERINNÖLLISEEN AMYLOIDOOSIIN
LIITTYVÄ POLYNEUROPATIA IDIOPAATTISEN OHUTSÄIENEUROPATIAN
AIHEUTTAJINA**

Kirjallinen työ, 23 s.

Ohjaajat: dosentti Aki Hietaharju ja kliininen opettaja Johanna Palmio

Tammikuu 2017

Avainsanat: transtyretiiniamyloidoosi, mutaatio, geeni, etiologia, ihobiopsia, tuntokynnysmittaus

Tässä työssä tarkasteltiin potilaita, joilla oli idiopaattinen eli syyltään tuntematon ohutsäieneuropatia. Tutkimuksessa määritettiin, kuinka monella on Fabryn tautiin tai perinnölliseen amyloidoosiin (transtyretiiniamyloidoosi) liittyvä geenimutaatio ohutsäieneuropatian taustalla. Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, kannattaako ohutsäieneuropatiapotilailta rutiininomaisesti seuloa ko. perinnöllisiä sairauksia.

Tutkimus toteutettiin monikeskustutkimuksena Suomessa, Ruotsissa, Tanskassa ja Norjassa. Tämä raportti käsittelee Tampereen yliopistollisen sairaalan osuuden tutkimuksesta. Käytössämme oli koko Pirkanmaan sairaanhoitopiirin potilaskertomukset, joista retrospektiivisessä osuudessa etsittiin diagnoosikoodien ja sairaushistorian perusteella ne potilaat, joiden ihobiopsialla tai tuntokynnysmittauksella varmistetulle ohutsäieneuropatiadiagnoosille ei ollut löytynyt mitään etiologista selitystä. Prospektiiviseen osuuteen otettiin TAYS:n neurologian poliklinikan uusia potilaita.

Yhteensä 19 potilasta katsottiin soveltuviksi tutkimukseen. Heiltä otettiin verinäyte, josta selvitettiin GLA- ja TTR-geenin mahdolliset mutaatiot. Yhdellä potilaalla oli GLA-geenin mutaatio, mutta ei klassista Fabryn tautia. Muiden geenitestit jäivät negatiivisiksi.

Tutkimus vahvistaa aiempaa käsitystä siitä, ettei isoloitua idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavalta potilaalta tarvitse seuloa Fabryn tautia tai perinnöllistä amyloidoosia.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	PERIFEERISEN HERMOSTON AFFERENTIT HERMOSÄIKEET	1
1.2	OHUTSÄIENEUROPATIA	1
1.2.1	<i>Ohutsäieneuropatioiden etiologiset syyt</i>	2
1.2.2	<i>Ohutsäieneuropatioiden patofysiologia</i>	3
1.2.3	<i>Ohutsäieneuropatian oireet ja kliininen kuva</i>	4
1.2.4	<i>Ihobiopsia</i>	5
1.2.5	<i>Tuntokynnysmittaus (QST)</i>	5
1.2.6	<i>Ohutsäieneuropatian diagnostiset kriteerit</i>	6
1.3	FABRYN TAUTI	6
1.3.1	<i>Fabryn taudin kliininen kuva ja periytyminen</i>	7
1.3.2	<i>Fabryn taudin diagnoosi</i>	7
1.3.3	<i>Fabryn taudin hoitomuodot</i>	7
1.4	PERINNÖLLINEN TRANSTYRETIINIAMYLOIDOOSI JA SIIHEN LIITTYVÄ POLYNEUROPATIA	8
1.4.1	<i>Transtyretiiniproteiinin rakenne ja fysiologia</i>	8
1.4.2	<i>Perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin etiologia</i>	8
1.4.3	<i>Perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin genetiikka</i>	9
1.4.4	<i>Perinnölliseen amyloidoosiin liittyvän polyneuropatian kliininen kuva</i>	9
1.4.5	<i>Perinnölliseen amyloidoosiin liittyvän polyneuropatian hoitomuodot</i>	9
1.5	TUTKIMUKSEN TARKOITUS	10
2	TUTKIMUSMETODIT	11
2.1	POTILAIKEN REKRYTOINTI	11
2.2	TUTKIMUKSEN AIKATAULU	11
2.3	SISÄÄNOTTO- JA POISSULKUKRITEERIT	11
2.4	OTOSKOKO	12
2.5	TUTKIMUKSEN KULKU	12
3	TULOKSET	14
4	POHDINTA	16
4.1	FABRYN TAUDIN SEULOMINEN OHUTSÄIENEUROPATIAPOTILAALTA	16
4.2	TRANSTYRETIINIAMYLOIDOOSIN SEULOMINEN OHUTSÄIENEUROPATIAPOTILAALTA	17
4.3	OHUTSÄIENEUROPATIA JA FIBROMYALGIA	17
4.4	TUTKIMUKSEN VAHVUUDET JA HEIKKOUDET	17
4.5	JOHTOPÄÄTÖKSET	18
5	LÄHTEET	19

1 JOHDANTO

1.1 Perifeerisen hermoston afferentit hermosäikeet

Perifeerisen hermoston afferentit eli sensorisia ärsykeitä keskushermostoon vievät hermosäikeet jaetaan halkaisijansa perusteella A-, B- ja C-säikeisiin. Myeliinitupelliset A-säikeet jaetaan vielä kolmeen alaluokkaan: α , β ja δ -säikeisiin. A α - ja A β -säikeet ovat paksuja (halkaisija 5-20 μ m), hermosäikeitä, jotka välittävät mekaanista ärsytystä ja proprioseptiivista aistimusta eli asentotuntoa. Ohuet myeliinitupelliset A δ - ja myeliinitupettomat C-säikeet (halkaisija < 5 μ m) ovat pääasiassa kipuaistimusta välittäviä hermosäikeitä. Niiden tehtävä on välittää paineesta, lämpötilasta tai kemikaaliärsykkeistä johtuvaa kipuaistimusta keskushermostoon. (1-5)

Tarkemmin määriteltynä A δ -säikeet välittävät kylmäaistimusta ja mekaanisen terävän ("pinprick") kivun aistimusta. C-säikeiden tehtävänä on välittää lämpöaistimusta ja kuumuuden aiheuttamaa kipuaistimusta. Kylmän ja paineen aiheuttama kipuaistimus välittyy molempien säietyyppien kautta. (4,5) Säikeiden kyky välittää kipuaistimusta perustuu niiden rajoittamattomaan purkautumiskykyyn ärsykkeen intensiteetin kasvaessa. Lopulta stimulus on niin voimakas, että se aistitaan keskushermoston välityksellä kipuna. Tätä ominaisuutta ei ole A α - tai A β -säikeillä, koska niiden purkautumiskyky on rajallinen suhteessa ärsykkeen voimakkuuteen. (4)

Isoloitunut vaurio, joka koskee pelkästään sensorisia A δ - ja C-säikeitä, tunnetaan ohutsäieneuropatiana (small fibre neuropathy). Säikeiden vaurioituminen tapahtuu kuitenkin useimmiten osana yleisempää sekamuotoista sensomotorista polyneuropatiaa. (5)

1.2 Ohutsäieneuropatia

Ohutsäieneuropatia on nimensä mukaisesti ohuiden hermosäikeiden (A δ - ja C-säikeet) rakenteellinen sairaus, jonka etiologia ja patofysiologia on moninainen. (1) Etiologiasta riippumatta ohutsäieneuropatialle on tyypillistä, että histologisessa analyysissä nähdään intraepidermaalisten ohuiden säikeiden distaalisten hermopäätteiden patologista degeneraatiota (intraepidermal nerve fibre degeneration, IENFD). (2)

Ohutsäieneuropatian esiintyvyydeksi on Hollannissa vuonna 2013 arvioitu 53/100 000, joten kysymyksessä ei ole harvinainen sairaus. Vuosittaisen ilmaantuvuuden sama tutkimus arvioi olevan 12/100 000 potilasta. Tutkimuksessa ohutsäieneuropatiadiagnoosit olivat luokitukseltaan varmoja. Joukossa oli mukana sekä tuntemattomasta että tunnetusta syystä johtuvat ohutsäieneuropatit. (6,7) Tämä on ainoa tutkimus, jossa prevalenssille on voitu antaa arvio (8).

1.2.1 Ohutsäieneuropatioiden etiologiset syyt

Taulukossa 1 esitellään tutkimusten perusteella ohutsäieneuropatiaa mahdollisesti aiheuttavat sairaudet ja tilat mukaillen Chan ym. (2016). (8) Osasta tutkimustieto on vaillinaista tai tunnetaan vain tapausselostuksia. Etiologiset tekijät jaetaan metabolisiin, immuunivälitteisiin, infektion laukaisemiin, inflammatiovälitteisiin, lääkkeiden tai toksien aiheuttamiin, perinnöllisiin, paraneoplastisiin ja etiologialtaan tuntemattomiin. (2,8)

Taulukko 1. Ohutsäieneuropatiaa aiheuttavat yleisimmät sairaudet ja tilat. (8)

Metaboliset	Lääkeaineet ja toksinit
Diabetes mellitus	Alkoholi
Kohonnut paastoverensokeri	Sytostaatit
Metabolinen oireyhtymä	Metronidatsoli
Krooninen munuaisten vajaatoiminta	Nitrofurantoiini
Kilpirauhasen toimintahäiriöt	Linetsolidi
Hyperlipidemia	Anti-TNF-inhibiittorit
	Tallium
Infektioperäiset	Statiinit
HIV/AIDS	Rokotteet (rabies, VZV, borrelioosi)
C-hepatiitti	
	Paraneoplastiset
Amyloidoosit	Multippeli myelooma
Systeeminen	Monoklonaliset gammopatit
Perinnöllinen	Keuhkosityöpä
Immuunivälitteiset	Perinnölliset
Sjögrenin syndrooma	Fabryn tauti
Sarkoidoosi	Perinnöllinen amyloidoosi
Fibromyalgia	Natriumkanavasairaudet
SLE	
Vaskuliitti	Idiopaattinen
Sensorinen Guillain-Barren syndrooma	

Metaboliset syyt selittävät n. 40% ohutsäieneuropatiatapauksista. Aikuistyyppin diabetes tai heikentynyt glukoosinsieto aiheuttaa näistä valtaosan. Tilastollisesti jopa puolet diabetespotilaista sairastuu ohutsäieneuropatiaan, mutta tyypillisesti diabeetikon sairaudenkuva laajenee koskemaan myös suuria säikeitä. (3) Noin 7 % puhtaista ohutsäieneuropatioista selittyy diabeteksellä. (6) Oireettomillakin diabeetikoilla saattaa olla ihobiopsiassa ohutsäieneuropatiaan sopiva löydös. Joissain tutkimuksissa äkillinen HbA1c-lasku liian nopean diabeteksen hoidon yhteydessä on yhdistetty kivuliaaseen ohutsäieneuropatiaan. (8)

Vitamiinipuutos, erityisesti B12- ja B1-puutos, voi olla itsenäisenä tekijänä yhteydessä ohutsäieneuropatiaan. Muita metabolisia ja endokrinologisia syitä voivat olla hypotyreoosi (erityisesti autoimmuuniperäisenä), krooninen munuaisten vajaatoiminta ja metabolinen oireyhtymä. (8)

Virusinfektiot, erityisesti HIV, AIDS ja harvinaisemmin EBV, aiheuttavat ohutsäieneuropatiaa. (2,8) Autoimmuunisairauksiin, kuten keliakiaan, SLE-tautiin ja Sjögrenin syndroomaan, voi assosioitua ohutsäieneuropatia (2). Sarkoidoosi on mahdollinen ohutsäieneuropatiaa aiheuttava systeemisairaus (8).

Lääkeaineista sytostaatit ovat yksi tunnetuimmista etiologisista tekijöistä (3). Myös muut lääkkeet, kuten nitrofurantoiini, linetsolidi, metronidatsoli, anti-TNF-inhibiittorit, tallium ja statiinit on yhdistetty ohutsäieneuropatiaan (8). Alkoholin suurkulutus on yksi tärkeimmistä etiologisista tekijöistä (2).

Ohutsäieneuropatia voi harvoin johtua paraneoplastisista syistä, kuten myeloomasta, monoklonaalisesta gammopatiasta tai keuhkosityövästä (8).

Perinnöllisiä sairauksia, jotka aiheuttavat ohutsäieneuropatiaa osana muuta oirekuvaa, ovat Fabryn tauti, natriumkanavasairaudet ja perinnöllinen amyloidoosi (2,8).

Etiologialtaan tuntemattomaksi jää tutkimuksesta riippuen 24-98% tapauksista (2). Hollannissa vuonna 2013 tehty epidemiologinen tutkimus totesi 48 % tapauksista jäävän idiopaattisiksi (6). Lukujen suuren vaihtelun selittänee erilaiset diagnoosikriteerit, toteutetut diagnostiset tutkimukset ja tutkimusprotokollat.

1.2.2 Ohutsäieneuropatioiden patofysiologia

Patofysiologia on huonosti tunnettu ja määräytyy etiologian mukaan. Esimerkiksi diabeteksen aiheuttaman ohutsäieneuropatian taustalla epäillään eläinmallien perusteella olevan erilaisten

happiradikaalien tai muiden oksidatiivisten stressitekijöiden aiheuttama hermosäievaurio. Sen sijaan alkoholin aiheuttaman ohutsäieneuropatian mekanismi on nykytiedon valossa alkoholin suora toksinen vaikutus hermosolujen metaboliseen toimintaan ja aksonaaliseen kuljetukseen. (2)

Idiopaattisen ohutsäieneuropatian taustalla voi olla jopa 29 % tapauksista natriumkanavan (Nav1.7) toimintahäiriö. Mutaatiot Nav1.7 ja Nav1.8 -kanavissa johtuvat poikkeavuuksista SCN9A-, SCN10A ja SCN11A-geeneissä. Näiden mutaatioita on löydetty 9-15% ohutsäieneuropatiapotilaista. (9,10) Kyseisiä kanavia esiintyy erityisesti dorsaalisen juuren ganglioissa, joista A δ - ja C-säikeet ovat peräisin. Jänniteriippuvaiset natriumkanavat välittävät ja kehittävät aktiopotentiaaleja kipuradan hermosäikeissä. (2,8) Toimintahäiriö aiheuttaa natriumkanavien spontaania aktivoitumista ja tavallista voimakkaampaa vastetta depolarisoivalle ärsykkeelle. Ylitoiminnan on ajateltu aiheuttavan ohuiden hermosäikeiden degeneraatiota. (2)

1.2.3 Ohutsäieneuropatian oireet ja kliininen kuva

Oireet jaotellaan positiivisiin, negatiivisiin ja autonomisiin oireisiin. Positiivisia oireita ovat polttava, pistelevä, kihelmöivä kipu; allodynia (tavanomaisen tuntoaistimuksen aistiminen kipuna); hyperalgesia (kipuärsykkeen aistiminen tavanomaista voimakkaampana). Lihaskramppeja esiintyy. Kliinisesti oireet näkyvät esimerkiksi siten, ettei potilas siedä lakanoiden tai sukkien aiheuttamaa tavanomaista hankausta. Kivuliaisuutta saattaa pahentaa esim. ympäristön kohonnut lämpötila, kuten saunominen. (1,8)

Negatiivisia oireita eli sensorisia puutosoireita ovat lämpöaistimuksen häviäminen tai muuntuminen, terävä- ja kosketustunnon häviäminen ja puutuneisuus.

Sensoriset oireet esiintyvät yleisimmin symmetrisesti (length-dependent), alkaen jalkateristä tai varpaista ja edeten ajan myötä proksimaalisemmin alhaalta ylöspäin. Myös kädet voivat affisioitua. Harvinaisemmassa muodossa (non-length dependent small fiber neuropathy, NLD-SFN) oireisto ei etene alhaalta ylöspäin vaan sen sijaan oireilu esiintyy ”laikuittain” tyypillisimmin kasvoissa, yläraajoissa tai vartalolla. Ohutsäieneuropatioista 25-30 % on NLD-muotoa, mutta alidiagnosointi on ongelma. NLD-SFN on yleisempi naisilla ja oireet alkavat keskimääräistä aiemmin. Se on liitetty erityisesti immuunivälitteiseen etiologiaan. (8)

Autonomisia oireita ovat suun ja silmien limakalvojen kuivuminen, ortostatismi, suolisto-ongelmat, kuten ummetus tai ripuli, virtsankulun ongelmat, hienerityksen muuttuminen, rytmihäiriöt, kuumat aallot, ja seksuaaliongelmia, kuten impotenssi ja ejakulaatio-ongelmat. (2)

Motorisia oireita, kuten lihasheikkoutta tai –atrofiaa, ohuiden säikeiden neuropatiaan ei määritelmän mukaisesti kuulu. Hermojohtonopeus säilyy normaalina. Kyseessä on puhtaasti sensoristen hermojen neuropatia. (8)

1.2.4 Ihobiopsia

Nilkan alueelta otettu ihokoepala on käytetyin ja paras tapa varmistaa ohutsäieneuropatiadiagnoosi. Histologisesti tarkasteltuna nähdään IENFD. Koepala värjätään neuroneille spesifisellä anti-PGP 9.5 –värjäyksellä, jolle on olemassa omat viitearvonsa, kun biopsia otetaan standardoidusti 10 cm lateraalimalleolin yläpuolelta. Hermopäätteet lasketaan silmämääräisesti mikroskoopilla ja tulos ilmoitetaan tiheytenä (kappaletta per millimetri). Määrään vaikuttaa sukupuoli ja ikä. (2) Erään tutkimuksen mukaan sukupuoli ei vaikuta tulokseen, mutta rotu sen sijaan vaikuttaa: kiinalaisilla potilailla intraepidermaalisten hermosäikeiden tiheys oli suomalaisia korkeampi (11).

Ihobiopsian diagnostinen arvio ohutsäieneuropatiapotilaiden tunnistamisessa on todettu hyväksi, sensitiivisyys ja spesifisyys ovat molemmat noin 90 %. Lukema on parempi kuin pelkällä kliinisellä tutkimuksella ja tuntokynnysmittauksella yhdistettynä. (3) Menetelmän eduksi lasketaan, että sen avulla voidaan tunnistaa myös muiden rakenteiden degeneraatio ja joissain tapauksissa määrittää taudin etenemisen aste (2,3).

1.2.5 Tuntokynnysmittaus (QST)

Pidempään käytössä ollut menetelmä kliinisen diagnoosin tukena on tuntokynnysmittaus (quantitative sensory testing, QST), jossa potilaalle annetaan ärsyke, jonka intensiteetti kasvaa tasaisesti. Potilas ilmoittaa, millä ajan hetkellä eli millä intensiteettitasolla aistii ärsykkeen. Myös kipukynnys on mahdollista etsiä tuntokynnysmittauksen avulla. Ohutsäieneuropatiaa epäiltäessä parhaan korrelaation IENFD:n asteeseen antaa lämpö-kylmätuntokynnysmittaus. (3)

QST:n suorittamisessa on useita virhelähteitä. Kyseessä on subjektiivinen tutkimus ja potilaan tulee olla hyvin yhteistyö- ja keskittymiskykyinen. Tutkimuksen voi suorittaa useammilla eri laitteistoilla, metodeilla ja viitearvoilla, joten tulokset voivat vaihdella riippuen tekijästä ja suorittamispaikasta. Lisäksi QST ei ole spesifinen perifeeristen hermojen suhteen. Muutokset voivat selittyä myös keskushermostoperäisillä syillä, kuten aivotapahtumalla tai MS-taudilla. (2)

1.2.6 Ohutsäieneuropatian diagnostiset kriteerit

Ohutsäieneuropatian diagnostiset kriteerit määriteltiin ensimmäistä kertaa vuonna 2008. (8)

Diagnoosiin vaaditaan **kaksi** seuraavista:

1. tyypillinen alhaalta ylöspäin etenevä tai NLD-tyyppinen kliininen oireisto,
2. diagnoosin varmistava löydös ihobiopsiassa,
3. poikkeavuus ohutsäieneuropatiaan sopien lämpö-kylmätuntokynnysmittauksessa.

Lisäksi yhtäkään seuraavista oireista tai löydöksistä **ei** saa esiintyä:

1. motoristen säikeiden vaurioon viittaavia oireita (lihasheikkous tai –atrofia),
2. suurten säikeiden vaurioitumiseen viittaavia oireita (kevyen kosketuksen, asento- tai värinäaistimuksen häiriintyminen, refleksimuutokset),
3. hermojohtumisnopeustutkimusten poikkeavuutta.

Kuitenkin huomattava osa ohutsäieneuropatioista etenee tai on jo diagnoosivaiheessa edennyt koskemaan myös suuria säikeitä. (2,3,8)

On ehdotettu ohutsäieneuropatioiden jakoa kolmeen etiologiasta riippumattoman luokkaan diagnostisten kriteerien täyttymisen perusteella:

1. Mahdollinen, jossa potilaalla on tyypilliset nousevat oireet ja/tai ohuiden säikeiden vaurioon viittaavat kliiniset merkit;
2. Todennäköinen, kun kohta 1 täyttyy ja hermojohtuminen on normaalia;
3. Varma, kun kohdat 1 ja 2 täyttyvät ja lisäksi saadaan diagnoosin varmistava löydös ihobiopsiassa tai QST:ssä. (8)

1.3 Fabryn tauti

Fabryn tauti on X-kromosomissa periytyvä lysosomaalinen kertymätauti. Arvioitu insidenssi on 1/40 000-117 000 syntyvää poikalasta kohti. Fabryn tautiin liittyy α -galaktosidaasi-A-entsyymin vaillinainen aktiivisuus, joka johtuu X-kromosomissa sijaitsevan α -GLA-geenin mutaatiosta. Mutaatio aiheuttaa etenevän glykosfingolipidien (pääasiassa globotriaosylkeramidin) kertymisen solujen lysosomeihin eri elimissä. (5)

1.3.1 Fabryn taudin kliininen kuva ja periytyminen

Koska sairaus vaikuttaa useiden eri elinryhmien toimintaan, sen oireetkin ovat hyvin monimuotoiset. Johtava ja usein ensimmäinen oire on symmetrinen, raajojen ohuisiin A δ -säikeisiin keskittyvä ja etenevä ohutsäieneuropatia, joka ilmenee hankalana neuropaattisena kipuna ja kivuliaina pahenemisjaksoina. Kipu alkaa keskimäärin 9 vuoden iässä miehillä ja 16 vuoden iässä naisilla. (12) Ohutsäieneuropatia diagnosoidaan lähes jokaisella Fabryn tautia sairastavalla miehellä ja 50-75% naisista (5). Se on kuitenkin vain harvoin taudin ainoa oire (7).

Muina oireina esiintyy suolisto-oireita, kuten ripulia ja vatsakipua; sekä iho-oireita, kuten angiokeratoomia. Kuulovaurio ja tinnitus ovat yleisiä. Taudin edetessä potilaille kehittyä munuaisvaurio, jonka ensimmäinen merkki on proteinuria. Sydänperäisiä oireita ovat angina pectoris -tyyppinen rasisrintakipu, rytmihäiriöt, hengenahdistus ja vasemman kammion hypertrofia. (12)

Taudin edetessä potilaille kehittyä monielinvaurio. Yleisin kuolinsyy on munuaisten vaikea vajaatoiminta, kardiomyopatia tai aivoverenkiertohäiriö. Aivoinfarkteja saattaa esiintyä tavallista nuoremmalla iällä. Keskimääräinen elinajanodote normaaliväestöön verrattuna on 15 vuotta alhaisempi naisilla ja 20 vuotta alhaisempi miehillä. (12)

Fabryn tauti on voimakasoireisempi miehillä hemitsygotian vuoksi. Naisilla on perinteisesti ajateltu ilmenevän taudin lievempi muoto. (5) Myös naisilla voi olla vaikeaoireinen tauti, joskin oireisto on miehiä vaihtelevampi ja monielinvaurio ilmenee vasta myöhemmällä iällä (12).

1.3.2 Fabryn taudin diagnoosi

Diagnoosiin vaaditaan tyypillinen kliininen kuva sekä positiivinen tulos GLA-geenitestissä (naiset) tai alentunut α -galaktosidaasi-A-aktiivisuus (miehet). (5,12)

1.3.3 Fabryn taudin hoitomuodot

Fabryn taudin ainoa tämänhetkinen lääkehoitomuoto on entsyymikorvaushoito (enzyme replacement therapy, ERT). Entsyymikorvaushoitolääkkeet hyväksyttiin Euroopassa käyttöön vuonna 2001. ERT-lääkkeitä on markkinoilla kaksi: agalsidaasi alfa (Replagal) ja agalsidaasi beeta (Fabrazyme), jotka molemmat pilkkovat kertyviä glykosfingolipidejä. (13)

ERT:n teho ja vaikuttavuus vaihtelee tutkimuksittain. (13) Ohuiden säikeiden rakenteellista vauriota ERT ei näyttäisi parantavan, mutta jäljellä olevien hermosäikeiden toimintaa se

mahdollisesti edistää (5). Jos diagnoosiin päästään tarpeeksi aikaisin ja ERT aloitetaan taudin alkuvaiheessa, monielinvauriota ei välttämättä pääse syntymään. (12) Vuonna 2014 julkaistun laajan meta-analyysin mukaan ERT ei paranna tautia, mutta voi hidastaa erityisesti sydänkomplikaatioiden ilmaantumista, riippumatta siitä, mihin vaiheeseen tauti on hoitoa aloitettaessa edennyt. ERT:llä on korkeintaan kohtalainen teho muiden elinkomplikaatioiden kehittymisen hidastamisessa. Aivojen valkean aineen muutosten kehittymiseen ERT:llä ei ole vaikutusta. Eri ERT-hoitojen välillä ei ole havaittu tehoeroa. (13)

1.4 Perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi ja siihen liittyvä polyneuropatia

Amyloidoosit ovat hankittuja tai perinnöllisiä sairauksia, joissa kudoksiin kertyy väärin laskostuneita proteiineja. Näitä proteiinikertymiä kutsutaan amyloideiksi tai amyloidifibrilleiksi. Yleisin perinnöllinen amyloidoosi on transtyretiiniin liittyvä amyloidoosi (transthyretin-related amyloidosis, TTR-amyloidoosi), joka on autosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus. (14)

TTR-amyloidoosin hankinnainen muoto on seniili systeeminen amyloidoosi (SSA), jossa oireet alkavat huomattavasti myöhemmällä iällä (keskimäärin 70 vuoden iässä). Tauti ei ole perinnöllinen, koska transtyretiiniä koodaavassa geenissä ei ole mutaatiota. Tässä tyypissä amyloidifibrillit sisältävät wild-type-proteiineja tai normaaleita proteiineja, joista ei löydy mutaatiota. SSA:n tyypillisin elinkomplikaatio on restriktiivinen kardiomyopatia ja rannekanavaoireyhtymä. SSA on yleisempi miehillä. (15)

1.4.1 Transtyretiiniproteiinin rakenne ja fysiologia

Plasman transtyretiini (TTR) valmistetaan maksassa. Proteiinia koodaava geeni sijaitsee kromosomissa 18. Geeni sisältää neljä eksonia ja viisi intronia. TTR kuljettaa noin 15 % plasman tyroksiinista ja osan plasman retinolista. (15,16) Näistä tulee myös proteiinin nimi, trans-thy-retin. Aiemmin proteiini tunnettiin nimellä prealbumiini ja osa laboratorioista käyttää yhä tätä nimeä. TTR kiertää plasmassa tetrameerina, joka koostuu neljästä identtisestä 127 aminohappoa sisältävästä monomeeristä. (15)

1.4.2 Perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin etiologia

Perinnöllisen TTR-amyloidoosin etiologia on tuntematon. Vallitseva käsitys on, että mutaatio TTR-geenissä kromosomissa 18 aiheuttaa tetrameerisen TTR-proteiinin epästabiiliuden. (15-17)

Plasmassa epästabiili TTR-tetrameeri hajoaa kahdeksi dimeeriksi ja edelleen monomeereiksi, jotka uudelleenlaskostuvat tai tiivistyvät oligomeereiksi. Nämä aggregoituvat asidoottisessa ympäristössä amyloidifibrilleiksi. Amyloidifibrillit eivät häviä tai liukene itsestään. Jos niiden tuotantoon tarvittavien komponenttien tarjontaa ei saada hillittyä, muodostuvat amyloidifibrillit kertyvät hermosoluihin, sydämeen ja munuaisiin. (15) Teoria ei kuitenkaan ole aukoton ja se on kyseenalaistettu. (16) Metaboliset ja ympäristötekijät vaikuttavat patogeneesiin. (15)

Amyloidifibrillit sisältävät väärin laskostuneiden proteiinien lisäksi mm. kalsiumia, seerumin amyloidi P –komponenttia (SAP) ja glykosaminoglykaaneja. Lisäksi ne sisältävät myös wild-type-proteiinia, koska suurin osa potilaista on heterotsygootteja mutaation suhteen. (14-16)

1.4.3 Perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin genetiikka

Kirjallisuuden mukaan tunnetaan yli 100 mutaatiota, jotka voivat aiheuttaa proteiinien väärinlaskostumisen. Eri mutaatiot aiheuttavat kahta fenotyypiltään erilaista syndroomaa, perinnöllistä amyloidoosiin liittyvää kardiomyopatiaa (FAC) ja tätä yleisempää perinnöllistä amyloidoosiin liittyvää polyneuropatiaa (FAP). Jälkimmäistä tavataan pääasiassa Portugalissa, Ruotsissa ja Japanissa, mutta sitä on kuvattu muualla Euroopan maissa ja Pohjois-Amerikassa. (15,17)

Taudin alkamisikä, vaikeusaste ja kliininen fenotyyppi määräytyvät mutaation perusteella. Yleisin FAP:aa aiheuttava mutaatio on Val30Met, jossa metioniini on korvannut valiinin aminohapossa 30. Yleisin FAC:n aiheuttava mutaatio on V122I, joka esiintyy lähes yksinomaan afroamerikkalaisilla. (15)

1.4.4 Perinnölliseen amyloidoosiin liittyvän polyneuropatian kliininen kuva

FAP-potilaiden oireiden alkamisikä on keskimäärin 35-50 vuotta. Alkuvaiheessa potilaat kärsivät puhtaasta ohutsäieneuropatiasta, joka hiljalleen etenee. Myöhemmin oireistoon liittyy motorisia ja vaikeita autonomisia oireita. FAP-potilaalle saattaa kehittyä kardiomyopatia taudin myöhäisvaiheessa. Keskimääräinen elinajanodote diagnoosin jälkeen on 10 vuotta. (17)

1.4.5 Perinnölliseen amyloidoosiin liittyvän polyneuropatian hoitomuodot

Ensimmäinen hoito FAP:aan oli maksansiirto, joka suoritettiin ensimmäisen kerran Ruotsissa vuonna 1990. Vuoden 2014 alkuun mennessä maailmassa oli suoritettu yli 2000 maksansiirtoa

FAP-potilaille. Maksansiirron on todettu hidastavan taudin kulkua, jos se saadaan tehtyä tarpeeksi varhaisessa vaiheessa. On kuitenkin huomattu, että myös siirretyn maksan wild-type-TTR voi alkaa kertyä elimistöön, joskus jopa siten, että taudin kulku paradoksaalisesti kiihtyy. Näin on tapahtunut erityisesti, jos potilaalla on ollut epätyypillinen mutaatio TTR-geenissä. Leikkauksen jälkeinen kuolleisuus on korkea erityisesti edenneen vaiheen FAP-potilailla. (15,18)

Hoidoksi on kehitteillä useita lääkkeitä. Niiden pääasialliset vaikutusmekanismit kuuluvat joihinkin seuraavista kategorioista: TTR:n synteessin estäminen, TTR-tetrameerin stabiloiminen, amyloidifibrillien poistumisen edistäminen. Ainoa Euroopassa vuonna 2011 FAP-potilaiden hoitoon hyväksytty lääke on tafamidis (Vyndaqel). Tafamidis sitoutuu tyroksiinireseptoriin TTR-molekyylissä ja siten stabiloi sen rakenteen. (15)

1.5 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksemme tarkoitus on selvittää GLA- ja TTR-mutaatioiden määrä idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavilla potilailla. Nykyään käytössä olevat geenitestit mahdollistavat perinnöllisten ohutsäieneuropatiaa aiheuttavien Fabryn taudin ja transtyretiiniamyloidoosin varhaisen ja helpon toteamisen. Jos Fabryn tauti saadaan diagnosoitua ajoissa, sen ennuste on suotuisampi. Lisäksi molempiin vaikeaoireisiin ja invalidisoiviin sairauksiin on kehitetty tai on kehitteillä lääkehoito. Fabryn taudin tai perinnölliseen amyloidoosiin liittyvän polyneuropatian tarkkaa ilmaantuvuutta idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavilla ei kuitenkaan tiedetä. Samoin on epäselvää, kannattaako ohutsäieneuropatiapotilailta säännönmukaisesti etsiä Fabryn tautia tai FAP:aa.

Tutkimuksesta on suunnitteilla artikkeli, jonka julkaisuajankohta on vuonna 2017. Tämä syventävien opintojen työ julkaistaan ennen artikkelin valmistumista ja se kuvaa Tampereen yliopistolla toteutetun osuuden tutkimuksesta.

2 TUTKIMUSMETODIT

2.1 Potilaiden rekrytointi

Kyseessä oli monikeskustutkimus, joka toteutettiin yhtä aikaa Tanskassa, Norjassa, Ruotsissa ja Suomessa. Suomesta mukana olivat Tampereen, Helsingin, Turun ja Oulun yliopistot.

Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita kahdella tavalla. Retrospektiivisesti haimme TAYS:n potilastietojärjestelmästä ja potilastietoarkistosta vuodesta 2000 eteenpäin kaikki ne potilaat, joille oli annettu diagnoosiksi jokin seuraavista ICD-10-koodeista: G60.0, G60.8, G60.9, G62.8, G62.9, R20.2. Prospektiivisesti rekrytoimme TAYS:n neurologian poliklinikan potilaista sisäänottokriteerit täyttäviä henkilöitä.

Potilaskertomuksista tarkastettiin sisäänottokriteerien täytyminen, diagnoosiin johtanut tapahtumaketju, tehdyt diagnostiset kokeet sekä niiden tulokset. Lisäksi varmistettiin, ettei potilaalta löytynyt etiologista selitystä ohutsäieneuropatialle.

2.2 Tutkimuksen aikataulu

Potilastietojen kerääminen aloitettiin syksyllä 2015 ja retrospektiivinen osio oli valmis maaliskuussa 2016, jolloin ensimmäiset potilaat kutsuttiin tutkimuksen puitteissa vastaanotolle. Verinäytteiden tulokset valmistuvat alkuvuodesta 2017. Tutkimuksesta on suunnitteilla artikkeli, jonka julkaisuajankohta on vielä avoin.

2.3 Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteereinä olivat yli 18 vuoden ikä sekä ihobiopsialla tai tuntokynnysmittauksella varmistetun ohutsäieneuropatian diagnoosi.

Poissulkukriteerit olivat seuraavat:

1. Aiempi Fabryn taudin tai FAP:n diagnoosi,

2. Aiemmin suoritettu GLA- tai TTR-mutaatioiden genotyyppianalyysi,
3. Mikä tahansa muu etiologinen syy ohutsäieneuropatialle,
4. Mikä tahansa tutkijalääkärin määrittelemä muu syy sille, ettei potilas ole kelpoinen osallistumaan tutkimukseen.

2.4 Otokoko

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa suoritetussa retrospektiivisessä osuudessa diagnoosien perusteella otoskooksi valikoitui 3874 potilasta, joista sisäänottokriteerit täytti 72 potilasta. Tutkijalääkärin harkinnan ja poissulkukriteerien perusteella näistä 28 valittiin tutkimukseen soveltuvina. Lisäksi tutkimukseen valittiin 3 prospektiivista potilasta. Yhteensä 23 potilasta kävi vastaanotolla ja heistä otettiin verinäytteet. Näistä potilaista 19 täytti sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Kaiken kaikkiaan koko tutkimukseen otettiin mukaan korkeintaan 500 miestä tai naista, jotka täyttivät sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Suomesta potilaita otettiin mukaan korkeintaan 100.

2.5 Tutkimuksen kulku

Sisäänottokriteerit täyttäneille potilaille, joilta ei löytynyt etiologista syytä tai muuta tutkijalääkärin arvioimaa estettä jatkotutkimuksissa, tarjottiin mahdollisuutta osallistua tutkimukseen. Potilailta pyydettiin kirjallinen suostumus tutkimukseen. Tutkimus kesti yhden potilaan kohdalla noin 18 kuukautta sisältäen 1-3 tutkimuskäyntiä.

Ensimmäisellä käynnillä arvioitiin sisäänotto- ja poissulkukriteereiden tähtyminen. Tässä vaiheessa tutkijalääkärillä oli vielä mahdollisuus jättää potilas tutkimuksen ulkopuolelle oman harkintansa perusteella tai jonkin poissulkukriteerin tähtyessä.

Tutkimukseen mukaan otetuilta potilaalta pyydettiin kirjallinen suostumus ja potilaalle annettiin perinnöllisyysneuvontaa sekä kerrottiin tutkimuksen kulku. Potilailta otettiin verinäyte (8 ml verta EDTA-putkeen) genotyyppianalyysia varten joko ensikäynnillä tai erikseen sovittuna ajankohtana.

Verinäytteet käsiteltiin keskitetysti Helsingin yliopiston molekyylineurologian laboratoriossa. GLA- ja TTR-geenejä koodaavat alueet sekvensoitiin mahdollisten mutaatioiden löytämiseksi. Positiiviseksi TTR-mutaatioksi katsottiin mikä tahansa mutaatio, joka johtaa

aminohappojärjestyksen muutokseen TTR-proteiinissa. GLA:n kohdalla tehtiin täydellinen α -GLA-geenin analyysi. Positiiviseksi tulokseksi tulkittiin mikä tahansa GLA-geenin mutaatio.

Kun genotyyppi oli selvitetty ja testitulokset valmistuneet, verinäytteet tuhottiin. GLA- ja TTR-genotyyppien lisäksi mitään muuta ei genotyypistä selvitetty.

Mikäli potilaalta löytyi mutaatio, hänet kutsuttiin jatkokäynnille. Lisäksi tutkittiin:

1. Alfagalaktosidaasientsyymin aktiivisuus, jos potilaalla on GLA-mutaatio.
2. Vatsarasvan biopsia (FNAFP) niiltä potilailta, jotka ovat positiivisia TTR-mutaation suhteen ja jotka ovat antaneet vapaaehtoisen lisäsuostumuksen.

Tutkijalääkäri ohjasi potilaan tarvittaviin jatkotutkimuksiin keskusteltuaan ensin tuloksista potilaan kanssa.

Potilaille, joilla ei ollut positiivisia GLA- tai TTR-mutaatioita, ilmoitettiin tutkimustuloksista sähköpostilla, puhelimitse tai kirjeitse. Jatkotutkimuksia ei suoritettu.

3 TULOKSET

Pirkanmaalla tutkituista potilaista 23 on käynyt vastaanotolla raportin kirjoittamishetkellä. Heiltä on otettu verikokeet ja 19 potilaan tulokset ovat valmistuneet. Helsingissä tutkimukseen on otettu 10 potilasta ja Oulussa 9. Turusta ei ole otettu yhtäkään potilasta mukaan tutkimukseen. Yhteensä Suomesta otetaan mukaan 38 potilasta, kun mukaan lasketaan vielä keskeneräiset verinäytteet ja vähennetään ne, jotka poissuljettiin tutkimuksesta vasta verinäytteen ottamisen jälkeen. Koko tutkimukseen tarvittava potilasmäärä on täyttynyt.

Vastaanotolla käyneistä tutkijalääkäri katsoi neljän potilaan olevan soveltumattomia tutkimukseen. Heiltä otettiin kuitenkin verikokeet, jotka jätetään pois tulosanalyysistä. Kahdella potilaalla oli hypotyreoosi ja yhdellä Sjögrenin syndrooma. Lisäksi yhdellä potilaalla oli tulehduksellinen suolistosairaus sekä ohutsäieneuropatiaan sopimaton taudinkuva. Kolme poissuljettua potilasta oli retrospektiivisesta potilasjoukosta ja yksi prospektiivisesta.

Taulukossa 2 esitellään potilaiden perustiedot ja valmistuneiden verinäytteiden tulokset. Tutkimukseen otettujen lopullinen lukumäärä on Pirkanmaan alueella 19 potilasta. Prospektiivisiä potilaita oli 2 ja retrospektiivisiä 17. Raportin kirjoittamishetkellä 15 tulosanalyysiin mukaan otettavan potilaan verikokeiden tulokset ovat valmistuneet. Näistä yhdestä (5 %) löytyi GLA-geenin duplikaatio eksonissa 4. Potilaan alfagalaktosidaasientsyymin aktiivisuus oli kuitenkin normaali. Kyseessä siis ei ole klassinen Fabryn tauti, mutta geneettiset jatkotutkimukset ovat kesken. Ruotsista löytyi yksi tutkimuspotilas, jolla oli mutaatio GLA-geenissä, mutta alustavien tietojen mukaan hänelläkin entsyymiaktiivisuus on normaali.

Potilaista 10 oli miehiä ja 9 naisia. Vanhin potilas oli 86-vuotias ja nuorin 37-vuotias. Iän keskiarvo oli 68 vuotta (SD 11, Md 70). Naisten keski-ikä oli 72 vuotta ja miesten 64 vuotta. Potilaiden ikäjakauma painottui yli 60-vuotiaisiin.

Potilaiden oireiden kesto vuoteen 2016 mennessä oli keskimäärin 13 vuotta, lyhin kesto oli 7 vuotta ja pisin vuosikymmeniä. Tätä ei kuitenkaan otettu tilastollisessa laskennassa huomioon, koska aikamääritelmä ei ollut tarkka. Pisin tunnettu oireiden pituus oli 18 vuotta.

Ihobiopsia oli otettu 18 (95 %) potilaalta. Ainoastaan yhdelle potilaalle (7 %) oli tehty pelkkä tuntokynnysmittaus. Molemmat tutkimukset oli suoritettu 8 (42 %) potilaalle. Diagnoosien varmuus oli siis hyvä. Yhden potilaan (5 %) ihobiopsia oli ollut normaali mutta QST selkeästi poikkeava.

Yleisin muut diagnosoitu sairaus oli verenpainetauti (58 % potilaista). Toiseksi yleisin aiemmin diagnosoitu sairaus oli fibromyalgia (5 potilasta, 26 %). Muut sairaudet, joita on ollut useammalla kuin yhdellä potilaalla aineistossa, on esitetty taulukossa 2. Kaikkien potilaiden diagnoosikoodi oli ICD-10-tautiluokituksen mukaan G62.9 Määrittämätön monihermosairaus.

Taulukko 2. Pirkanmaalla tutkimukseen osallistuneiden potilaiden perustiedot ja verinäytteiden tulokset.

Ominaisuus	Tulos	
Sukupuoli, n (N / M)	9/10	
Ikä, v		
Naiset	72	
Miehet	64	
Kaikki (Md; SD)	68 (70; 11)	
Vanhin	86	
Nuorin	37	
Oireiden kesto, v (SD)	13 (2,9)	
Diagnostiset tutkimukset, n		
IB	18	95 %
QST	9	47 %
IB+QST	8	42 %
Pelkkä QST	1	5 %
Pelkkä IB	10	53 %
Muut sairaudet, n		
Verenpainetauti	11	58 %
Fibromyalgia	5	26 %
Hyperkolesterolemia	3	16 %
Unihäiriö	3	16 %
Astma	3	16 %
Sepelvaltimotauti	3	16 %
Masennus	2	11 %
Reumasairaus	2	11 %
Valmistuneiden näytteiden tulokset, n		
Positiivinen	1	7 %
Negatiivinen	14	93 %

4 POHDINTA

Potilasaineistossamme oli 19 potilasta, joilla varman (luokka 3) idiopaattisen ohutsäieneuropatian diagnostiset kriteerit täyttyivät. Näistä potilaista yhdellä (7 %) oli GLA-geenin mutaatio, mutta entsyymiaktiivisuus oli normaali, joten kyseessä ei ole klassinen Fabryn tauti. Potilaan geneettiset jatkotutkimukset ovat kuitenkin kesken. Ruotsista löytyi yksi tutkimuspotilas, jolla oli mutaatio GLA-geenissä, mutta alustavien tietojen mukaan hänelläkin entsyymiaktiivisuus on normaali. Kaikkien muiden tutkimukseen osallistuneiden potilaiden verinäytteet ovat jääneet negatiivisiksi.

4.1 Fabryn taudin seulominen ohutsäieneuropatiapotilaalta

Aiemmin on esitetty, että ohutsäieneuropatia voisi olla Fabryn taudin isoloitu oire. Tutkimukset on kuitenkin tehty pienillä aineistoilla, joiden ikärakenne on painottunut lapsiin ja nuoriin aikuisiin. (7)

Vuonna 2015 julkaistiin hollantilainen tutkimus, jossa yhdeltäkään idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavalta potilaalta ($n = 725$) ei löytynyt Fabryn tautia. Tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit vastasivat omaa tutkimustamme. Samassa tutkimuksessa todettiin, että aikuispotilaalla, jonka ainoa oire on ohutsäieneuropatia, on harvoin Fabryn tautia. (7) Tutkimuksemme tukee tätä tulosta, koska tähän mennessä valmistuneista suomalaisista tutkimuspotilaista kenelläkään ei ole todettu klassista Fabryn tautia.

Vuonna 2011 Saksassa tehdyn tutkimuksen mukaan jopa 21 % idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavista voi kantaa GLA-mutaatiota. Tässä tutkimuksessa suurin osa mutaatioista osoittautui ei-patogeenisiksi. Yhdellä potilaalla diagnosoitiin elinvarioasteelle edennyt Fabryn tauti. (19) Lisäksi aiemmin mainitussa hollantilaistutkimuksessa osalle potilaista ($n = 440$) tehtiin GLA-geenin analyysi ja 14 potilaalla löytyi mutaatio. Kuten omassakin aineistossamme, yhdeltäkään potilaalta ei seurannassakaan löytynyt klassista Fabryn tautia. (6)

Idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavalta ei näyttäisi olevan tarvetta seuloa Fabryn tautia, jos potilaalla ei ole näihin sairauksiin viittaavia muita oireita tai positiivista sukuanamneesia.

4.2 Transtyretiiniamyloidoosin seulominen ohutsäieneuropatiapotilaalta

Ei ole tiedossa aiempaa tutkimusta, jossa olisi tutkittu perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin esiintyvyyttä idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavilla. Tähän mennessä valmistuneista näytteistä ei ole löytynyt Suomessa tai muissa Pohjoismaissa yhtäkään TTR-geenin mutaatiota. Yhdellä tutkimuspotilaalla esiintyi suvussa amyloidoosia, mutta tämänkin potilaan geenitestin tulos oli negatiivinen. Kyseessä on harvinainen sairaus, jonka suuntaamaton seulominen ohutsäieneuropatiapotilailta ei tämän tutkimuksen perusteella ole tarpeen.

On myös huomioitava TTR-amyloidoosin maantieteellinen jakauma. Kuitenkaan tutkimuksessa mukana olleessa suuremman esiintyvyyden maassa (Ruotsi) ei tämän tutkimuksen perusteella olisi tarpeellista seuloa ohutsäieneuropatiapotilailta TTR-amyloidoosia.

4.3 Ohutsäieneuropatia ja fibromyalgia

Hiljattain julkaistussa systemaattisessa katsauksessa nostetaan esiin fibromyalgian suhde ohutsäieneuropatiaan. Joissain tutkimuksissa on esitetty, että jopa puolella primaaria fibromyalgiaa sairastavista löytyisi ohutsäieneuropatia ihobiopsiassa. On epäselvää, mikä on fibromyalgian ja ohutsäieneuropatian välinen kausaliteetti. Mahdollisesti osalla fibromyalgiapotilaista on diagnosoimaton ohutsäieneuropatia. Koska fibromyalgian patogeneesi on tuntematon, sairauksien välistä suhdetta on vaikea arvioida. (8) Omassa potilasaineistossamme viidellä (26 %) idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavalla oli fibromyalgiadiagnoosi. Fibromyalgian ja ohutsäieneuropatian suhdetta olisi syytä tutkia lisää.

4.4 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen vahvuutena olivat standardoidut sisäänotto- ja poissulkukriteerit, riittävän suuri potilasjoukko, jolla oli varma diagnoosi, sekä monikansallisuus. Mukana on myös Ruotsi, jossa TTR-amyloidoosin esiintyvyys on tavallista korkeampi. (14) Fabryn taudin tai TTR-amyloidoosin esiintyvyyttä idiopaattista neuropatiaa sairastavien keskuudessa ei ole aiemmin tutkittu näin laajasti monikeskustutkimuksena alueella, jossa molempia sairauksia esiintyy tavallista enemmän.

Tampereen osalta käytössä on erityisen laaja potilasmateriaali, jossa on käyty läpi kaikkien idiopaattista ohutsäieneuropatiaa sairastavien potilaiden potilastiedot Pirkanmaan sairaanhoitopiirissä. Valtaosalla (95 %) TAYS:n tutkimusaineiston potilaista diagnoosi perustui ihobiopsiaan, joka on QST:ta parempi diagnostinen työkalu.

4.5 Johtopäätökset

Kyseessä oli monikansallinen tutkimus, jossa ohutsäieneuropatian diagnostiset kriteerit olivat standardoidut ja tutkittavien määrä oli riittävän suuri. Tutkimuksessa löytyi alustavien tietojen mukaan vain kaksi GLA-geenin mutaatiota, joista kumpikaan ei ollut patogeeninen. Toinen mutaatioista löytyi Pirkanmaan potilasaineistosta.

Potilailta ei tämän tutkimuksen puitteissa analysoitu muita geenivirheitä. Mahdollisena jatkotutkimuksena on mietitty natriumkanavien toiminnan poikkeavuuksia aiheuttavien SCN9A-, SCN10A- ja SCN11A-geenimutaatioiden selvitystä, koska ko. mutaatioita on löytynyt jopa 9-15 % ohutsäieneuropatiapotilaista. Mutaatioiden yhteyttä ohutsäieneuropatiaan tutkitaan parhaillaan. (9,10)

Tutkimuksemme perusteella Fabryn tautia tai perinnöllistä TTR-amyloidoosia ei tarvitse rutiininomaisesti seuloa potilailta, jotka sairastavat etiologialtaan tuntemattomaksi jäänyttä ohutsäieneuropatiaa, etenkin, jos heillä ei esiinny muita Fabryn tautiin tai TTR-amyloidoosiin viittaavia oireita.

5 LÄHTEET

1. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, et al. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Practical Neurology* 2014;14:368-79.
2. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, et al. Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:369-79.
3. Karlsson P, Nyengaard JR, Polydefkis M, et al. Structural and functional assessment of skin nerve fibres in small-fibre pathology. *European Journal of Pain* 2015;19:1059-70.
4. Kalso E, Kontinen V. Kudosvaurio ja perifeeriset nosiseptorit. In: Kalso E, Haanpää M, Vainio A, eds. *Kipu: Duodecim* 2009.
5. Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkers M, et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Molecular Genetics & Metabolism* 2012;106:135-41.
6. Peters MJH, Bakkers M, Merkies ISJ, et al. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: A survey in the Netherlands. *Neurology* 2013;81(15):1356-60.
7. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Wolters EE, et al. No Fabry Disease in Patients Presenting with Isolated Small Fiber Neuropathy. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2016;11:e0148316.
8. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger!. *Muscle Nerve* 2016;53:671-82.
9. Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn H, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012;71:26-39.
10. de Greef BTA, Merkies ISJ, Geerts M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide in patients with gain-of-function Nav1.7 mutation-related small fiber neuropathy: study protocol of a randomized controlled trial—the LENSS study. *Trials* 2016;17:306.
11. Ling L, Xue J, Liu Y, et al. Quantitative and morphological study of intraepidermal nerve fibre in healthy individuals. *Neurol Res* 2015;37:974-8.
12. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-42.
13. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:341-52.
14. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet* 2015;88:396-400.
15. Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Current Heart Failure Reports* 2014;11:50-7.

16. Benson MD. Pathogenesis of transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:14-5.
17. Soares ML, Coelho T, Sousa A, et al. Susceptibility and modifier genes in Portuguese transthyretin V30M amyloid polyneuropathy: complexity in a single-gene disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:543-53.
18. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123:1495-504.
19. Tanislav C, Kaps M, Rolfs A, et al. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *European Journal of Neurology* 2011;18:631-6.